

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61L 2/04, 2/06, 2/12, 2/20, A61M 5/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/44068 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. November 1997 (27.11.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/02641 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Mai 1997 (23.05.97) (30) Prioritätsdaten: 196 22 283.4 23. Mai 1996 (23.05.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TACK, Johannes [DE/DE]; Tharsanderweg 42, D-13595 Berlin (DE). SCHURREIT, Thomas [DE/DE]; Matterhornstrasse 18, D-14163 Berlin (DE). ZÜRCHER, Jorg [DE/DE]; Bergstrasse 36, D-15711 Deutsch Wusterhausen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD OF TERMINALLY STERILIZING FILLED SYRINGES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR TERMINALEN STERILISIERUNG VON BEFÜLLTEN SPRITZEN (57) Abstract <p>The invention concerns a method of producing a pre-filled sterile syringe. The syringe comprises a syringe body with a proximal end and a distal end, a syringe-outlet part at the distal end, a seal, a stopper, a fluid medium and a gaseous medium, the fluid medium being a liquid. The method comprises the following steps: preparing the syringe body, seal and stopper which is/are free from germs and/or endotoxins and low in particles; a lubricant is applied; the proximal end is sealed by inserting the stopper into the syringe body; the syringe is filled through the distal end; the syringe outlet part is sealed with the seal; the syringe is sterilized in a sterilizing chamber; the syringe is then packaged and the package container is then sterilized once again.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung besteht aus einem Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze. Die Spritze umfaßt einem Spritzenkörper mit einem proximalen und distalen Ende, ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende, einen Verschuß, einen Stopfen und ein fluides und ein gasförmiges Medium. Das fluide Medium ist eine Flüssigkeit. Das Verfahren umfaßt die folgenden Schritte: Bereitstellen von dem Spritzenkörper, Verschuß und Stopfen, der oder die von Keimen und/oder Endotoxinen befreit sowie partikelarm sind. Ein Gleitmittel wird aufgetragen. Das proximale Ende wird durch Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper abgedichtet. Die Spritze wird durch das distale Ende befüllt. Das Spritzenauslaßstück wird mit dem Verschuß abgedichtet. In einer Sterilisationskammer wird die Spritze sterilisiert, anschließend verpackt und der Verpackungsbehälter danach noch einmal sterilisiert.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NI	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KH	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

Verfahren zur terminalen Sterilisierung von befüllten Spritzen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur terminalen Sterilisierung von befüllten
5 Spritzen. Dabei wird insbesondere auf eine pyrogenfreie und keimfreie Oberfläche der Spritzen abgestellt. Diese Spritzen sind bevorzugt für den Einsatz von injizierbaren Diagnostika, insbesondere Kontrastmitteln vorgesehen, die zum Beispiel in Blutgefäße, Organe, Organteile, Höhlungen und andere Gefäße gespritzt werden oder dort bildgebende Wirkung entfalten.

10

In der Patentschrift AT-E 68 979 wird ein Verfahren zum Herstellen einer gefüllten, terminal sterilisierten Spritze beschrieben. Die Spritze besteht aus Kunststoff. Die Spritze weist einen Zylinder auf mit einem distalen Ende mit einem Spritzenauslaßstück. Das Spritzenauslaßstück wird durch einen Verschuß abgedichtet.
15 Die Spritze wird nach dem Befüllen mit einem flexiblen Gummistopfen verschlossen, der in dem Zylinder gleitfähig ist. Das Verfahren beginnt damit, daß Abfallteilchen oder andere Verunreinigungen von dem Verschuß und dem Kolben entfernt werden. Mikrobielle Verunreinigungen auf dem Verschuß und dem Kolben werden zerstört. Der Zylinder wird mit einer Vielzahl
20 von Wasserstrahlen gewaschen, um Pyrogene und Abfallteilchen zu entfernen. Anschließend wird Silikonöl auf die Innenwandung der Spritze aufgetragen. Der Verschuß wird daraufhin auf das Spritzenauslaßstück aufgesteckt. Durch das proximale Ende der Spritze wird das Kontrastmittel in die Spritze gefüllt. Die Spritze wird anschließend mit dem Stopfen verschlossen. Diese zusammengesetzte und befüllte Spritze wird in einem Autoklaven sterilisiert. Dabei
25 wird neben dem üblichen Autoklavendruck noch ein zusätzlicher Stützdruck in dem Autoklaven erzeugt. Dadurch wird der Druck auf der Außenoberfläche der Spritze gleich oder größer als der Druck auf der Innenoberfläche der Spritze.

30

Aus der Publikation von Venten und Hoppert (E. VENTEN und J. HOPPERT (1978) Pharm. Ind. Vol. 40, Nr. 6, Seiten 665 bis 671) ist ein terminales Sterilisieren von vorgefüllten Spritzampullen bekannt. Die Spritzampullen, die einen Stopfen am proximalen Ende aufweisen, werden distal durch den Rollrand befüllt. Der Rollrand wird anschließend durch eine Dichtscheibe abgedichtet, wobei eine Bördelkappe die Dichtscheibe auf dem Rollrand fixiert. (M. JUNGA (1973) Pharm. Ind. Vol. 35, Nr. 11a, Seiten 824 bis 829) Die vorgefüllten Spritzampullen werden dann in einen Autoklaven überführt. Dieser Autoklav ist bezüglich der Temperatur und des Druckes regelbar. Damit die Dichtscheibe

35

- sich nicht von der Spritzampulle löst wird in dem Autoklav ein Stützdruck erzeugt. Der Stützdruck wird durch ein zusätzliches Gas aufgebaut. Dadurch ist es möglich, den Druck auf der Innenseite der Dichtscheibe annähernd gleich dem Druck auf der Außenseite der Dichtscheibe zu halten. Hierdurch wird
- 5 auch eine Bewegung des eingesetzten Kolbens vermieden. Infolge der guten Regelung ist es selbst möglich, Zweikammerspritzampullen, die mit zwei Lösungen gefüllt sind, terminal zu sterilisieren, ohne daß eine unzulässige Stopfenbewegung oder Dichtscheibenundichtigkeit auftritt.
- 10 In der finnischen Patentanmeldung FI 93 0405 wird ein Verfahren zum terminalen Sterilisieren einer vorgefüllten Plastikspritze oder Glasspritze beschrieben, wobei die Spritze ein Kontrastmittel enthält. Die Spritze besteht aus einem Spritzenzylinder, der ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende aufweist. Daneben werden Spritzampullen in der zuvor schon bei Venten und Hoppert
- 15 beschriebenen Form angeführt. Die Spritzen weisen ein offenes proximales Ende auf, welches durch einem in der Spritze gleitfähigen Stopfen verschließbar ist. Der Stopfen wird mit einem Stempel verbunden.
- Wenn die Spritze oder Spritzampulle befüllt wird, wird zuerst der Stopfen in das proximale Ende der Spritze oder Spritzampulle eingeführt. Danach wird über
- 20 das distale Ende befüllt. Das distale Ende wird anschließend durch einen Verschuß abgedichtet. Bei den Spritzampullen wird eine Dichtscheibe mit einer Bördelkappe am Rollrand fixiert. Die Spritzen oder Spritzampullen werden anschließend sterilisiert, wobei ein Stützdruck verwendet wird. Dadurch wird der Druck auf der Außenoberfläche der Spritze kleiner als der Druck auf der Innen-
- 25 oberfläche der Spritze oder Spritzampulle gehalten. Bei den Spritzampullen ist der Druck in dem Autoklaven gleich, größer oder kleiner als der Druck in der Spritzampulle.
- In der WO 95/12418 wird ein terminales Sterilisationsverfahren für vorgefüllte
- 30 Spritzen beschreiben, bei dem kein Autoklav verwendet wird, sondern lediglich eine druckfeste Sterilisationskammer zum Einsatz gelangt. In diese Sterilisationskammer wird die distal oder proximal befüllte Spritze eingebracht. Die Kammer wird mittels Heizgas erwärmt. Zugleich sorgt dieses Heizgas auch für einen Druck, der den Druckanstieg in der Spritze kompensieren soll. Um ein
- 35 Verdampfen von Flüssigkeit, die durch den Kunststoff dringt, zu vermeiden, wird neben dem Heizgas auch Wasserdampf eingebracht. Es wird in dem Schutzrecht beschrieben, daß dieselbe Sicherheit wie bei einem Autoklavieren erzielt werden soll.

Die WO 95/12482 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von vorgefüllten Kunststoffspritzen, die mit einem Kontrastmittel gefüllt sind. Die Spritzen bestehen aus einem Zylinder, einem Spritzenauslaßstück am distalen Ende, welches für einen Kanülenansatz vorbereitet ist. Weiterhin umfaßt die Spritze einen Stopfen, der in dem Zylinder gleiten kann. Er dichtet das proximale Ende der Spritze ab. Die Spritze ist nach einem Verfahren hergestellt worden, das zu pyrogenfreien Objekten führt. Ebenso liegen keine Partikel mehr vor. Die Spritze wird durch das proximale Ende befüllt, dabei ist das Spritzenauslaßstück mit einem Verschuß abgedichtet. Die befüllte Spritze wird mit dem Stopfen verschlossen. Der Partikelstatus der Räumlichkeiten entspricht den Bedingungen der Klasse 100.

Nachdem die Spritzenteile aus der Gußform kommen, werden sie mit Gas abgeblasen, um Partikel zu entfernen. Die Spritze wird anschließend gewaschen. Die Spritze wird danach sterilisiert, so daß die Spritze wahlweise weiterverarbeitet, gelagert oder transportiert werden kann.

Es stellt sich die Aufgabe, eine Spritze anzubieten, welche mit einem Medium vorgefüllt wird, wobei sich das Medium dauerhaft ohne Qualitätseinbußen in der Spritze befindet. Besonders hohe Ansprüche sollen an die Sicherheit bezüglich Sterilität und Partikelarmut innerhalb und außerhalb der Spritze gestellt werden.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung, dabei umfaßt die Spritze

einen zylinderförmigen Spritzenkörper mit einem verschließbaren proximalen und einem verschließbaren distalen Ende,
ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende,
ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschuß,
einen Stopfen, der in dem Spritzenkörper gleitfähig ist,
dabei ist der Stopfen durch einen Stempel bewegbar,
und
ein fluides und ein gasförmiges Medium,
wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist,

wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- Bereitstellen von dem Spritzenkörper, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Bereitstellen von dem Verschuß, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- 5 - Bereitstellen von dem Stopfen, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Auftragen eines Gleitmittels,
- Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper und Befüllen der Spritze durch das distale Ende und
- 10 Verschließen des Spritzenauslaßstückes mit dem Verschuß oder Verschweißen des Spritzenauslaßstückes, oder alternativ
- Abdichten des distalen Endes durch den Verschuß oder Verschweißen des Spritzenauslaßstückes und Befüllen der Spritze durch das proximale
- 15 Ende und Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper,
- thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer, insbesondere einem Autoklaven oder Sterilisator, mit Dampf, Heißluft und / oder Mikrowelle,
- 20 - gegebenenfalls Aufbau von einem Stützdruck durch ein Gas in der Sterilisationskammer, wobei der Druck auf die Außenoberfläche der Spritze gleich, größer oder kleiner als der Druck auf die Innenoberfläche der Spritze ist.
- Verpacken der sterilisierten Spritze in einem Behälter, insbesondere einem Sekundärpackmittel, und
- 25 - Sterilisieren der verpackten Spritze mit einer Substanz, die mindestens Teile des Behälters, insbesondere des Sekundärpackmittels, permeiert.
- 30 Der Begriff Spritze umfaßt die Begriffe Kartusche (großvolumige Spritze mit mindestens 100 ml Volumen), Ampullenspritzen, Einmalspritzen, Einmalspritzampullen, Einwegspritzen, Injektionsampullen, Spritzampullen, spritzfertige Ampulle, Zylinderampulle, Doppelkammer-Spritzampulle, Zweikammer-Spritze, Zweikammer-Spritzampulle, Zweikammer-Einmalspritze
- 35 und Sofortspritze.

Glasspritzen und Kunststoffspritzen sind in der Publikation von Junga (M. JUNG (1973) Pharm. Ind. Vol. 35, Nr. 11a, Seiten 824 bis 829) ausführlich

beschrieben. Eine Mischung aus Glas und Kunststoff wird in WO 96/00098 (Anmeldetag 23.6.1995) dargestellt.

- Kunststoffe werden ausführlich in Römpp - Chemie - Lexikon, Herausgeber Jürgen FALBE und Manfred REGITZ, 9. Auflage, Stuttgart, 1990 auf den Seiten 2398 ff dargestellt. Bevorzugt sind COC, PP und Polymethylpenten. [COC = Cycloolefinocopolymer mit den Markennamen CZ (Hersteller: Nihon Zeon) und TOPAS (Hersteller: Mitsui Chemicals und Hoechst)] Diese Kunststoffe sind besonders für den Einsatz bei vorgefüllten, terminal sterilisierten Spritzen geeignet, weil deren hoher Schmelzpunkt (mindestens 130 °C) eine Dampfsterilisation (Standardverfahren 121 °C) zulassen. Darüber hinaus sind die optischen Eigenschaften für eine arzneibuchgemäße visuelle einhundertprozentige Inspektion ausreichend.
- Die Begriffe proximal und distal definieren sich aus Sicht des behandelnden Arztes. Am distalen Ende befindet sich das Spritzenauslaßstück, an dem zum Beispiel die Kanüle oder ein Schlauch, der zu einer Kanüle führt, angeschlossen ist. Am proximalen Ende befindet sich der Stopfen, der das Medium durch das distale Ende bei der Applikation drückt. Die Bewegung des Stopfens kann manuell oder auch mechanisch erfolgen. Der Ausdruck Stopfen umfaßt auch Kolben. Für die manuelle Betätigung der Spritze ist es für das Bedienungspersonal hilfreich, wenn die Spritze am proximalen Ende Fingerhalterungen trägt. Dabei weisen die Fingerhalterungen üblicherweise mindestens eine Fläche als Widerlager für den Zeigefinger und Mittelfinger auf, wobei die Fläche der Fingerhalterung im wesentlichen senkrecht zu der Achse des Spritzenzylinders steht. Bei mechanischen Pumpvorrichtungen sind verschiedene Modelle bekannt. Eine Spritze trägt dann bevorzugt eine oder mehrere Gerätehalterungen am vorzugsweise proximalen Ende. Besonders gut ist eine solche mechanische Pumpe in der EP 0 584 531 (Reilly et al. Anmeldetag 21. 07. 1993) beschrieben. Auch Mischformen aus Fingerhalterung und Gerätehalterung sind möglich.

- Die Spritzen sind üblicherweise dreh-symmetrisch, lediglich die Fingerhalterungen und Gerätehalterungen und bisweilen auch das Spritzenauslaßstück weichen von der Symmetrie ab. So kann das Spritzenauslaßstück exzentrisch angeordnet sein. Besonders bevorzugt ist der Luer - Lock, da er ausschließlich bei der Applikation von Kontrastmitteln dann zum Tragen kommt, wenn mechanische Pumpvorrichtungen eingesetzt werden. Auch bei der manuellen Appli-

kation vermeidet der Luer - Lock und der damit verbundene Schlauch, daß nicht beabsichtigte Bewegungen des Arztes auf die Kanüle direkt übertragen werden. Weiterhin sind der einfache Luer-Ansatz und auch der Record-Ansatz bekannt.

- 5 Es ist auch möglich, das Spritzenauslaßstück zu verschweißen und dadurch abzudichten. Vorteilhaft ist dann, daß ein Spritzenauslaßstück eine Sollbruchstelle aufweist, die problemlos ein Öffnen des Spritzenauslaßstückes vor dem Benutzen erlaubt.
- 10 Die proximale und das distale Ende der Spritze muß verschließbar sein. Das distale Ende wird durch einen Verschuß abgedichtet, der auf das Spritzenauslaßstück aufsetzbar ist. Das Spritzenauslaßstück umfaßt in diesem Schutzrecht die Decke des Spritzenzylinders. Weiterhin umfaßt das Spritzenauslaßstück eine Röhre, die zu der Nadel oder dem Schlauch führt, ein Endstück, welches mit der Nadel oder dem Schlauch in Kontakt steht und einem Zylinder mit Gewinde auf der Innenseite, wobei der Zylinder das Endstück umgibt und ein Gewinde für einen zum Beispiel Luer - Lock trägt. Dabei kann das Spritzenauslaßstück einstückig oder mehrstückig sein. Die Decke kann gewölbt, eben oder pyramidenförmig sein. Auch Mischformen sind denkbar.
- 15 Der Stopfen verschließt das proximale Ende der Spritze. Er muß in dem Zylinder gleitfähig sein und muß das Medium sicher von der Umgebung zurückhalten. Er soll möglichst wenig für Gase und Flüssigkeiten permeabel sein. Auch Temperaturschwankungen müssen ohne Funktionsstörung aufzufangen sein. Üblicherweise ist der Stopfen bei dem mechanischen Entleeren der Spritzen nicht mit einem eigenen Stempel versehen. Vielmehr greift ein Stempel, der Teil der Pumpvorrichtung ist, in einen Verschuß im Inneren des Stopfens ein, so daß eine Bewegung des Stopfens problemlos möglich ist. (vgl. EP 0 584 531)
- 20 Das Medium in der befüllten Spritze ist eine Mischung aus einem fluiden Medium und mindestens einem Gas. Das Medium kann eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion sein. Diese Erscheinungsformen sind in W. SCHRÖTER et al., (1987) Chemie; Fakten und Gesetze, 14. Auflage, Leipzig auf den Seiten 23 und folgende beschrieben.
- 25 Das Medium in der befüllten Spritze ist eine Mischung aus einem fluiden Medium und mindestens einem Gas. Das Medium kann eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion sein. Diese Erscheinungsformen sind in W. SCHRÖTER et al., (1987) Chemie; Fakten und Gesetze, 14. Auflage, Leipzig auf den Seiten 23 und folgende beschrieben.
- 30 Das Medium in der befüllten Spritze ist eine Mischung aus einem fluiden Medium und mindestens einem Gas. Das Medium kann eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion sein. Diese Erscheinungsformen sind in W. SCHRÖTER et al., (1987) Chemie; Fakten und Gesetze, 14. Auflage, Leipzig auf den Seiten 23 und folgende beschrieben.
- 35 Bevorzugt ist ein fluides Medium, welches ein Kontrastmittel ist. Hierbei handelt es sich um die folgenden Kontrastmittel mit den generischen Namen: Ami-

dotrizoesäure, Gadopentetsäure, Gadobutrol, Gadolinium EOB-DTPA, Iopamidol, Iopromid, Iotrolan und Iotroxinsäure.

5 Eine Spritze muß von Fremdkörpern gereinigt werden. Fremdkörper sind all die Partikel, die nicht aus dem Material der Spritze und dem Medium und die losgelöste Bruchstücke der Spritze sind.

Pyrogene sind Substanzen, die als Fragmente der Bakterien eine Immunantwort des Menschen provozieren. Insbesondere handelt es sich um Lipopolysaccharide.

10

Sterile und reine Produktionsprozesse sind in DAB 1996 oder Ph.Eur. beschrieben.

15 Publikationen zum Sterilisieren und zur Keimzahlreduktion sind in den folgenden Fundstellen angeführt:

K.H. WALLHÄUSSER (1990) Die mikrobielle Reinheit von Arzneimittelrohstoffen und Arzneimitteln, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 2 - 9;

20 H. SEYFARTH (1990) Kritische Anmerkungen zu den Hygieneanforderungen des EG-Leitfadens einer guten Herstellpraxis für Arzneimittel, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 10 - 19;

W. Hecker und R. MEIER (1990) Bestimmung der Luftkeimzahl im Produktionsbereich mit neueren Geräten, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 20 - 28;

25 G. SPICHER (1990) Möglichkeiten und Grenzen der Sterilisation mit Gasen und ionisierenden Strahlen im Vergleich mit den klassischen Sterilisationsverfahren, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 50 - 56;

30 Als chemische Sterilisierungsverfahren sind die Behandlung mit Ethylenoxid, Propan-3-olid und Diethyldikarbonat, weiterhin Wasserstoffperoxid und ein Ozon/Dampfgemisch bekannt. Solche Verfahren werden beschrieben in:

35 G. SPICHER (1990) Möglichkeiten und Grenzen der Sterilisation mit Gasen und ionisierenden Strahlen im Vergleich mit den klassischen Sterilisationsverfahren, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 50 - 56;

H. HÖRATH (1990) Rechtliche Rahmenbedingungen der Sterilisation mit Ethylenoxid und Formaldehyd, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 57 - 64;

5 J. SCHUSTER (1990) Die Praxis der betrieblichen Ethylenoxid-Sterilisation und Versuche zu ihrer Optimierung, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 65 - 71;

M. MARCZINOWSKI (1990) Praktische Durchführung der Formaldehyd-Sterilisation, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 72 - 76;

10 Besonders bevorzugt ist das Verfahren mit Wasserstoffperoxid.

Ebenso ist ein Sterilisieren mit energiereicher Strahlung möglich. Hier sind Gamma-Strahlen und Röntgenstrahlen bekannt. Ebenso werden Neutronenstrahlen, Beta-Strahlen und Alpha-Strahlen eingesetzt.

15

Gleitmittel dienen dazu, daß der Stopfen ohne größeren Kraftaufwand innerhalb des Zylinders bewegt werden kann. Bevorzugt ist Silikonöl, welches folgende Eigenschaften aufweist: Viskosität mindestens 1000 cSt; Qualität: medical grade.

20

Nachdem die Spritze teilweise zusammengesetzt worden ist, ist es eventuell möglich, die Spritze erneut von Fremdkörpern zu reinigen. Fremdkörper sind all die Partikel, die nicht aus dem Material der Spritze und dem Medium sind und die losgelöste Bruchstücke der Spritze sind.

25 Als Sterilisationsverfahren sind besonders geeignet: Strahlensterilisation beziehungsweise chemische Sterilisationsverfahren.

Als chemische Sterilisierungsverfahren sind die Behandlung mit Ethylenoxid, Propan-3-olid und Diethyldikarbonat, weiterhin Wasserstoffperoxid und ein
30 Ozon/Dampfgemisch bekannt.

Ebenso ist ein Sterilisieren mit energiereicher Strahlung möglich. Hier sind Gamma-Strahlen und Röntgenstrahlen bekannt.

35 Gegebenenfalls werden die Teile der Spritze in bakteriendichte, aber gasdurchlässige Folie oder Aluminium sterilverpackt. Die Sterilisation erfolgt mit Hilfe von thermischem und/oder chemischem Sterilisieren, mit Gamma-Strahlen oder Röntgenstrahlen, Neutronenstrahlen oder Beta-Strahlen oder einem Gemisch

der zuvor genannten Strahlen. Bevorzugt ist die Behandlung mit Wasserstoffperoxid oder Ozon/Dampfgemisch.

5 Anschließend wird der Spritzenkörper durch das distale oder proximale Ende befüllt, wobei entweder der Stopfen oder der Verschuß das entgegengesetzte Ende abdichten. Anschließend wird die Befüllungsöffnung durch den Verschuß oder den Stopfen verschlossen.

10 Das distale Ende wird mit einem Verschuß oder durch Verschweißen des distalen Endes verschlossen. Bei dem Verschweißen weist das distale Ende eine Sollbruchstelle proximal zur Verschweißung auf. Dadurch kann das distale Ende problemlos nach dem Verschweißen geöffnet werden.

15 Im nächsten Schritt wird die Spritze oder Kartusche im Autoklaven oder Sterilisator mit Heißluft oder mittels Mikrowelle thermisch sterilisiert.

Damit der Stopfen nicht innerhalb des Zylinders wandert, ist es vorteilhaft, wenn der Stopfen während des Sterilisierens fixiert ist.

20 Gegebenenfalls ist es möglich, einen Stützdruck in dem Sterilisationsraum des Autoklaven oder der Sterilkammer durch ein Gas in dem Sterilisationsraum aufzubauen, wobei der Druck auf die Außenoberfläche der Spritze größer, gleich oder geringer als der Druck auf der Innenoberfläche der Spritze ist. Der Stützdruck ist zu definieren als der Druck, welcher der Summe der Partialdrücke im Sterilisationsraum minus dem Partialdruck des Dampfes entspricht.

25 Vorteilhaft ist, wenn der Stopfen nach dem Sterilisieren rejustiert wird. Hierdurch wird gewährleistet, daß der Stopfen sich in einer optimalen Position befindet. Bisweilen ist die Reibung zwischen Stopfen und Zylinder so groß, daß ein Einstellen des Stopfens in die stabile Position, bei der keine Druckdifferenz zwischen Innenseite und Außenseite der Spritze besteht, nicht selbständig erfolgt.
30

An dieser Stelle ist eine optische Kontrolle vorteilhaft. Dadurch wird gewährleistet, daß Partikel, die sich in der Spritze befinden, aufgefunden werden. Spritzen mit Partikel sind dabei zu verwerfen.

35

Besonders wesentlich ist das Verpacken der sterilisierten Spritze in einem Behälter und das Sterilisieren des gefüllten Behälters. Dieser Vorgang kann in einem Sterilraum erfolgen. Dieser Schritt ist besonders vorteilhaft, weil da-

durch allein eine Sicherheit gegeben ist, dem behandelnden Arzt eine Spritze anzubieten, die auch äußerlich steril ist. Hierdurch kann die Kontaminationsgefahr verringert werden. Auch bei den mechanisch zu entleerenden Spritzen kommt dieser Vorteil zur Geltung, da der Arzt auch hier die Spritze berührt.

- 5 Häufig werden die mechanisch zu entleerenden Spritzen in sterilen Operationsräumen angewendet. In diese Räume dürfen nur sterile oder desinfizierte Materialien eingebracht werden. Somit muß auch eine mechanisch zu entleerende Spritze äußerlich unbedingt steril sein.
- 10 Vorteilhaft ist weiterhin, daß die gefüllte und terminal gefüllte Spritze in sterile Kunststoffolie und / oder Aluminiumfolie unter gegebenenfalls aseptischen Bedingungen verpackt wird. Vorteilhaft ist dabei, daß die Spritze in möglicherweise sterile Blister eingepackt wird, wobei gegebenenfalls aseptische Bedingungen vorherrschen.
- 15 Anschließend wird die Spritze, die in dem Behälter liegt, äußerlich erneut sterilisiert, indem die Spritze mit Ethylenoxid, Propan-3-ol und/oder Diethyldikarbonat behandelt wird. Weiterhin sind Wasserstoffperoxid und ein Ozon/Dampfgemisch bekannt.

Eine bevorzugte Ausführungsform wird beispielhaft im weiteren dargestellt.

Eine Spritze gemäß der Erfindung wird in der Figur 1 als perspektivische Zeichnung abgebildet.

In der Figur 2 wird eine Schnittzeichnung der Spritze abgebildet.

- 5 In der Figur 3 ist ein Flußdiagramm zu sehen, in dem das Verfahren der Herstellung, Sterilisation, Befüllung und des terminalen Sterilisierens dargestellt ist.

Die Figur 1 und 2 zeigen eine Kunststoffspritze 100, die aus einem Spritzenkörper 1 mit einem Spritzenzylinder 2 besteht. Die Spritze 100 weist ein proximales Ende 3 auf, welches durch einen Stopfen 4 verschlossen ist. Der Stopfen weist ein pyramidenförmigen distalen Stopfenteil 5 und einen zylinderförmigen proximalen Stopfenteil 6 auf, der der Innenwandung des Spritzenzylinders 2 dichtend anliegt. Der Kontakt zwischen dem proximalen Stopfenteil 6 und der Zylinderinnenwandung erfolgt über mehrere Gummiwülste 7.

- 15 Am proximalen Ende sind Gerätehalterungen 8 an der Außenwand des Spritzenzylinders angeordnet, die aus einem Gerätehalterungsring 9 und zwei Gerätehalterungsvorsprünge 10 und 10' bestehen. Die Gerätehalterungen 8 dienen zum Einspannen der Spritze in eine mechanische Pumpvorrichtung.

Am distalen Ende 11 der Spritze befindet sich ein pyramidenförmige Spritzenauslaßstück 12, welches eine Röhre 13 und ein Endstück 14 umfaßt. Der pyramidenförmige distale Stopfenteil 5 paßt komplementär in das pyramidenförmige Spritzenauslaßstück 12. Zentrisch von dem Spritzenauslaßstück 12 ist die konisch zulaufende Röhre 13 angeordnet, die in dem Endstück 14 endet. Dieses Endstück 14 ist von einem Zylinder 15 umgeben, der auf der Innenseite ein Gewinde 16 für einen Luer - Lock trägt. Das Endstück 14 ist entweder durch ein Spritzenverschlußteil in Form eines Tip - Cap oder durch ein Spritzenverschlußteil mit Luer - Lock verschließbar. Das Spritzenverschlußteil ist in der Zeichnung nicht abgebildet.

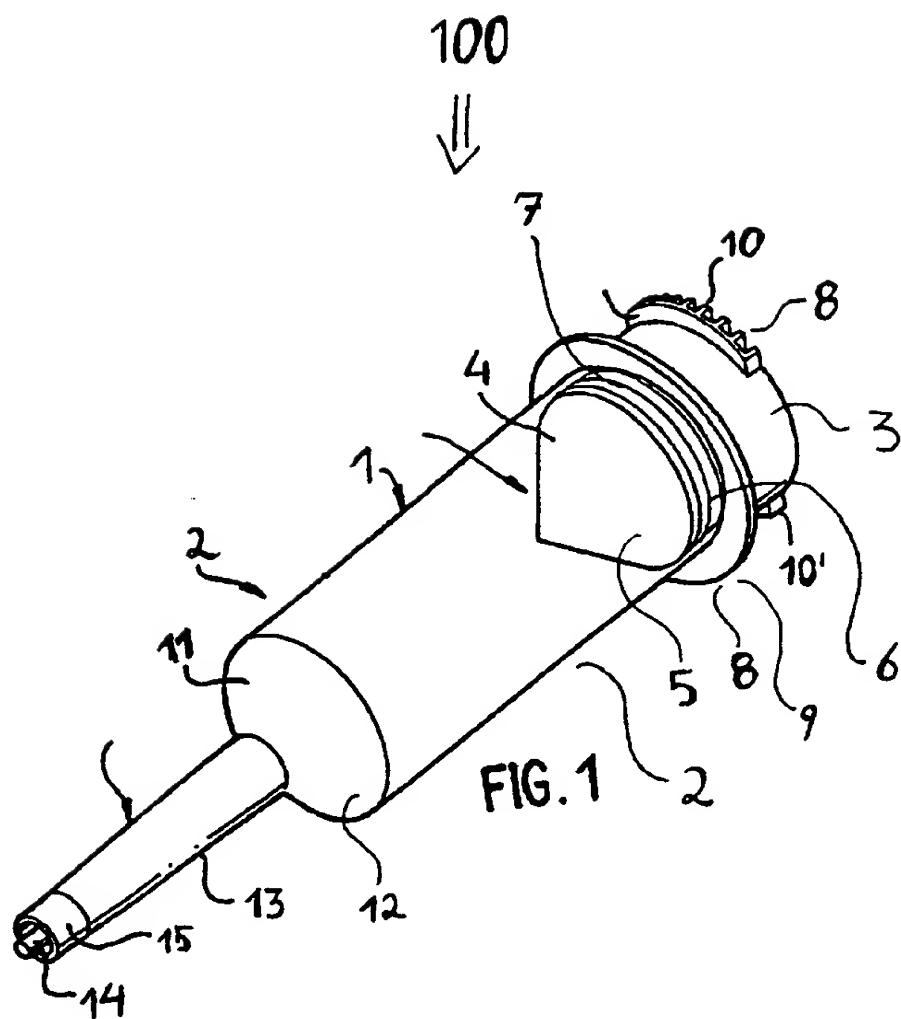
- 30 In der Figur 3 ist ein Flußdiagramm abgebildet.

Patentansprüche

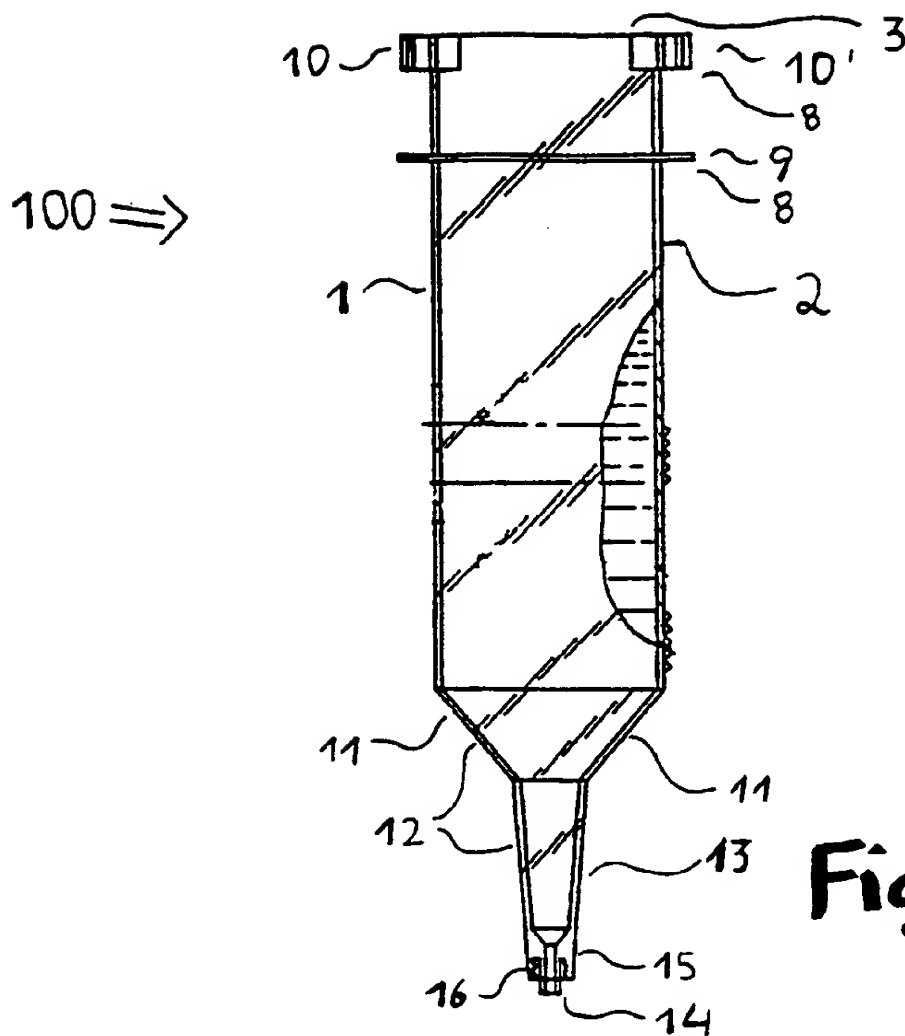
1. Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder
5 Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glas-
spritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze
mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung,
dabei umfaßt die Spritze
- 10 einen zylinderförmigen Spritzenkörper mit einem verschließbaren proxi-
malen und einem verschließbaren distalen Ende,
ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende,
ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschuß,
einen Stopfen, der in dem Spritzenkörper gleitfähig ist,
15 dabei ist der Stopfen durch einen Stempel bewegbar,
und
ein fluides und ein gasförmiges Medium,
wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine
Suspension oder eine Emulsion ist,
wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:
- 20 - Bereitstellen von dem Spritzenkörper, der von Keimen, Pyrogenen
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Bereitstellen von dem Verschuß, der von Keimen, Pyrogenen
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Bereitstellen von dem Stopfen, der von Keimen, Pyrogenen
25 und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Auftragen eines Gleitmittels,
- Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in
den Spritzenkörper und Befüllen der Spritze durch das distale Ende und
Verschließen des Spritzenauslaßstückes mit dem Verschuß oder Ver-
30 schweißen des Spritzenauslaßstückes,
oder alternativ
Abdichten des distalen Endes durch den Verschuß oder Verschweißen
des Spritzenauslaßstückes und Befüllen der Spritze durch das proximale
Ende und Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des
35 Stopfens in den Spritzenkörper,
- thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer,
- Verpacken der sterilisierten Spritze in einem Behälter und

- Sterilisieren der verpackten Spritze mit einer Substanz, die mindestens Teile des Behälters permeiert.
- 2. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1, wobei die Sterilisationskammer ein Autoklav oder Sterilisator, mit Dampf, Heißluft und / oder Mikrowelle ist.
- 3. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei ein Stützdruck durch ein Gas in der Sterilisationskammer aufgebaut wird, wobei der Druck auf die Außenoberfläche der Spritze gleich, größer oder kleiner als der Druck auf die Innenoberfläche der Spritze ist.
- 4. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Spritzen umfassen: Kartuschen, Ampullenspritzen, Einmalspritzen, Einzelspritzampullen, Einwegspritzen, Einwegspritzen, Injektionsampullen, Spritzampullen, spritzfertige Ampullen, Zylinderampullen, Doppelkammer-Spritzampullen, Zweikammer-Spritzen, Zweikammer-Spritzampullen, Zweikammer-Einmalspritzen oder Sofortspritzen.
- 5. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Kunststoff der Polyolefine aus der Gruppe COC, Polymethylpenten und PP ist.
- 6. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Spritze einen Luer - Lock am distalen Ende aufweist.
- 7. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Medium in der befüllten Spritze eine Mischung aus einem fluiden Medium und mindestens einem Gas ist.
- 8. Herstellungsverfahren nach Anspruch 7, wobei das Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist.
- 9. Herstellungsverfahren nach Anspruch 8, wobei das Medium ein Kontrastmittel ist.
- 10. Herstellungsverfahren nach Anspruch 9, wobei das Kontrastmittel eine Substanz oder eine Mischung aus der Gruppe der folgenden Substanzen umfaßt: Amidotrizoesäure, Gadopentetsäure, Gadobutrol, Gadolinium EOB-DTPA, Iopamidol, Iopromid, Iotrolan und Iotroxinsäure

11. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Sterilisationsverfahren mit Gas die Behandlung mit Ethylenoxid, Propan-3-ol und Diethyldikarbonat, weiterhin Wasserstoffperoxid und ein
5 Ozon/Dampfgemisch umfaßt.
12. Herstellungsverfahren nach Anspruch 11, wobei die Behandlung Wasserstoffperoxid umfaßt.
- 10 13. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Stopfen während des Sterilisierens fixiert ist.
14. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Stopfen nach dem Sterilisieren rejustiert wird.
15
15. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die gefüllte und terminal gefüllte Spritze in sterile Kunststoffolie und / oder Aluminiumfolie unter gegebenenfalls aseptischen Bedingungen verpackt wird.
- 20 16. Herstellungsverfahren nach Anspruch 15, wobei die Spritze, die in dem Behälter liegt, äußerlich erneut sterilisiert wird, indem die Spritze mit Ethylenoxid, Propan-3-ol, Wasserstoffperoxid, ein Ozon/Dampfgemisch und/oder Diethyldikarbonat behandelt wird. Weiterhin sind bekannt.



2/3



Figur 3

Herstellung von	Spritzenzylinder mit Spritzenauslaßstück (pyrogenfrei)	Kolben	Verschuß	Medium
	---	Autoklavieren	Autoklavieren	Sterilfiltriert
Einführen des Kolbens in den Spritzenkörper			---	---
Sterilisieren des Kolbens und des Spritzenkörpers			---	---
Weiterverarbeiten, Verpacken und Lagern oder Verpacken und Transportieren				---

Befüllen der Spritze durch das distale Ende
Verschließen der Spritze mit dem Verschuß
Autoklavieren der gefüllten Spritze unter Stützdruck
Abkühlen der Spritze unter Stützdruck
Verpacken der gefüllten Spritze in Behälter
Verschließen der Behälter
Sterilisieren der Behälter mit Gas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/02641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L2/04 A61L2/06 A61L2/12 A61L2/20 A61M5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 13328 A (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 23 June 1994 see abstract see page 4, line 5 - line 9 see page 4, line 15 - line 24 see claims 1-13 see figure 1 ---	1,2,4-16
X	WO 95 00180 A (FARCO PHARMA GES MIT BESCHRAEN ;WOLF ERICH (DE)) 5 January 1995 see page 3, line 24 - page 4, line 13 see page 6, line 28 - line 32 see claims 1,4-6 ---	1-8, 13-15 9,10
Y	---	
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 October 1997

Date of mailing of the international search report

17 -10- 1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 97/02641

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 628 969 A (JURGENS JR RAYMOND W ET AL) 16 December 1986 see column 1, line 38 - line 64 see column 2, line 24 - line 39 see claims 1-3 ---	9,10
A	US 5 207 983 A (LIEBERT RICHARD T ET AL) 4 May 1993 see column 2, line 8 - line 28 see claims 1,3,4,7,8 ---	1,2,4, 7-9
A	EP 0 496 633 A (EISAI CO LTD ;MICRO DENSHI CO LTD (JP)) 29 July 1992 see abstract ---	2
A	US 5 370 861 A (KLAVENESS JO ET AL) 6 December 1994 see abstract see column 3, line 12 - line 19 -----	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 97/02641

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9413328 A	23-06-94	AU 5898794 A EP 0673261 A JP 8504350 T MX 9307952 A	04-07-94 27-09-95 14-05-96 31-08-94
WO 9500180 A	05-01-95	EP 0703793 A	03-04-96
US 4628969 A	16-12-86	AU 583967 B AU 6656286 A CA 1289737 A DE 3682260 A EP 0227401 A JP 6034827 B JP 62194866 A JP 8224303 A JP 8224302 A US 4718463 A	11-05-89 25-06-87 01-10-91 05-12-91 01-07-87 11-05-94 27-08-87 03-09-96 03-09-96 12-01-88
US 5207983 A	04-05-93	AT 145339 T AU 650186 B AU 3022392 A BR 9300277 A CA 2088331 A CZ 278610 B DE 69306006 D DE 69306006 T EP 0553926 A ES 2094456 T HU 65109 A IL 104543 A JP 6181968 A MX 9300441 A NO 300956 B NZ 245779 A RU 2070056 C SK 4993 A	15-12-96 09-06-94 05-08-93 03-08-93 30-07-93 16-03-94 02-01-97 22-05-97 04-08-93 16-01-97 28-04-94 10-01-97 05-07-94 01-07-93 25-08-97 26-10-95 10-12-96 09-09-93
EP 0496633 A	29-07-92	AT 128685 T DE 69205180 D DE 69205180 T	15-10-95 09-11-95 04-04-96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/02641

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0496633 A		JP 5277166 A	26-10-93
		US 5279788 A	18-01-94

US 5370861 A	06-12-94	US 5416223 A	16-05-95
		US 5559266 A	24-09-96
		DE 69012796 D	27-10-94
		EP 0452377 A	23-10-91
		NO 300968 B	25-08-97
		AT 111889 T	15-10-94
		AU 631837 B	10-12-92
		AU 4814290 A	01-08-90
		CA 2045543 A	10-07-90
		WO 9007491 A	12-07-90
		ES 2060138 T	16-11-94
		IE 64500 B	09-08-95
		JP 4502617 T	14-05-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 97/02641

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61L2/04 A61L2/06 A61L2/12 A61L2/20 A61M5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61L A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 13328 A (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 23.Juni 1994 siehe Zusammenfassung siehe Seite 4, Zeile 5 - Zeile 9 siehe Seite 4, Zeile 15 - Zeile 24 siehe Ansprüche 1-13 siehe Abbildung 1	1,2,4-16
X	WO 95 00180 A (FARCO PHARMA GES MIT BESCHRAEN ;WOLF ERICH (DE)) 5.Januar 1995 siehe Seite 3, Zeile 24 - Seite 4, Zeile 13 siehe Seite 6, Zeile 28 - Zeile 32 siehe Ansprüche 1,4-6	1-8, 13-15 9,10
Y	---	
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Oktober 1997

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

17-10-1997

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nt,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Heck, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International: Aktenzeichen

PCT/EP 97/02641

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 628 969 A (JURGENS JR RAYMOND W ET AL) 16.Dezember 1986 siehe Spalte 1, Zeile 38 - Zeile 64 siehe Spalte 2, Zeile 24 - Zeile 39 siehe Ansprüche 1-3 ---	9,10
A	US 5 207 983 A (LIEBERT RICHARD T ET AL) 4.Mai 1993 siehe Spalte 2, Zeile 8 - Zeile 28 siehe Ansprüche 1,3,4,7,8 ---	1,2,4, 7-9
A	EP 0 496 633 A (EISAI CO LTD ;MICRO DENSHI CO LTD (JP)) 29.Juli 1992 siehe Zusammenfassung ---	2
A	US 5 370 861 A (KLAVERNESS JO ET AL) 6.Dezember 1994 siehe Zusammenfassung siehe Spalte 3, Zeile 12 - Zeile 19 -----	10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Zeichen
PCT/EP 97/02641

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9413328 A	23-06-94	AU 5898794 A EP 0673261 A JP 8504350 T MX 9307952 A	04-07-94 27-09-95 14-05-96 31-08-94
WO 9500180 A	05-01-95	EP 0703793 A	03-04-96
US 4628969 A	16-12-86	AU 583967 B AU 6656286 A CA 1289737 A DE 3682260 A EP 0227401 A JP 6034827 B JP 62194866 A JP 8224303 A JP 8224302 A US 4718463 A	11-05-89 25-06-87 01-10-91 05-12-91 01-07-87 11-05-94 27-08-87 03-09-96 03-09-96 12-01-88
US 5207983 A	04-05-93	AT 145339 T AU 650186 B AU 3022392 A BR 9300277 A CA 2088331 A CZ 278610 B DE 69306006 D DE 69306006 T EP 0553926 A ES 2094456 T HU 65109 A IL 104543 A JP 6181968 A MX 9300441 A NO 300956 B NZ 245779 A RU 2070056 C SK 4993 A	15-12-96 09-06-94 05-08-93 03-08-93 30-07-93 16-03-94 02-01-97 22-05-97 04-08-93 16-01-97 28-04-94 10-01-97 05-07-94 01-07-93 25-08-97 26-10-95 10-12-96 09-09-93
EP 0496633 A	29-07-92	AT 128685 T DE 69205180 D DE 69205180 T	15-10-95 09-11-95 04-04-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Zeichen
PCT/EP 97/02641

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0496633 A		JP 5277166 A	26-10-93
		US 5279788 A	18-01-94

US 5370861 A	06-12-94	US 5416223 A	16-05-95
		US 5559266 A	24-09-96
		DE 69012796 D	27-10-94
		EP 0452377 A	23-10-91
		NO 300968 B	25-08-97
		AT 111889 T	15-10-94
		AU 631837 B	10-12-92
		AU 4814290 A	01-08-90
		CA 2045543 A	10-07-90
		WO 9007491 A	12-07-90
		ES 2060138 T	16-11-94
		IE 64500 B	09-08-95
		JP 4502617 T	14-05-92
